Aus der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik der
Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. J. G e r l a c h

MAKROSKOPISCHE VERÄNDERUNGEN AM KANINCHENRÜCKENMARK NACH LOKALER KÄLTEAPPLIKATION IM HINBLICK AUF DIE UNTERKÜHLUNGSDAUER

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Kumarss P u r - I r a n c h a h r
aus Täbris/IRAN

Würzburg 1970

Aus der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik der
Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. J. G e r l a c h

MAKROSKOPISCHE VERÄNDERUNGEN AM KANINCHENRÜCKENMARK NACH LOKALER KÄLTEAPPLIKATION IM HINBLICK AUF DIE UNTERKÜHLUNGSDAUER

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Kumarss P u r - I r a n c h a h r
aus Täbris/IRAN

Würzburg 1970

Referent: Professor Dr. med. J. G e r l a c h

Tag der Promotion:

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung und Themastellung	1
1.1	Anatomische Vorbemerkung	1
2.	Material und Methodik	2
2.1	Die Beschreibung des COOPER-Gerätes	2
2.2	Narkosetechnik	3
2.3	Operationsvorbereitung	3
2.4	Operatives Vorgehen	3
2.5	Abkühlungsmethode	4
3.	Erläuterung der Versuche	5
3.1	Ergebnisse	5
3.1.1	Die makroskopischen Veränderungen im Einzelnen	7
3.1.2	Tabellarische Übersicht der Ergebnisse	17
4.	Diskussion	19
4.1	Besprechung der eigenen Ergebnisse	20
5.	Zusammenfassung	22
6.	Literaturverzeichnis	23

1. Einleitung und Themastellung:

Die moderne Kryotechnik hat eine wesentliche Erweiterung der Kälteanwendung in der klinischen Medizin ermöglicht. Auf manchen Gebieten hat sich die Kryotherapie bereits zu einem Standardverfahren entwickelt, z.B. in der Ophthalmologie zur Linsenextraktion bei Staroperationen (nach 23).

Auch auf anderen Gebieten, wie Hals-Nasen-Ohrenheilkunde (38), Gynäkologie, Urologie und Dermatologie werden über die Fortschritte der Gefrierbehandlung berichtet (33).

GERLACH und Mitarbeiter haben sich die Aufgabe gestellt, die Grundlagen der operativen Anwendung tiefer Temperaturen als chirurgische und neurochirurgische Methode zu erforschen (8, 9, 10, 11, 12, 13 und 14). In diesem Zusammenhang wurde die Kälteapplikation auf das Kaninchengehirn in zahlreichen Zeit-Dosis-Variationen eingehend untersucht (12, 13, 14, 15 und 27). Da bislang jedoch nur vereinzelt (4) Kryoapplikationen auf das Rückenmark durchgeführt wurden, beschäftigt sich die vorliegende Arbeit zunächst damit, die makroskopisch erfaßbare Wirkung der Kälte auf das Kaninchenrückenmark in Abhängigkeit zur Unterkühlungsdauer zu untersuchen.

1,1 Anatomische Vorbemerkung:

Die Medulla spinalis ist beim Kaninchen walzenförmig und besitzt eine leichte Abflachung in dorsoventraler Richtung. Diese Abflachung ist im Bereich der Hals- und Lendenanschwellung stärker ausgeprägt.
Entsprechend der enormen Entwicklung der hinteren Extremitäten ist die Intumescentia lumbalis besonders kräftig ausgebildet. Es entspringen aus der Medulla spinalis 8 Cervical-, 12 Brust-, 7 Lenden-, 4 Sakral- und 7 Schwanznervenwurzelpaare. Die Zahl der Schwanznervenwurzeln ist abhängig von der Schwanzlänge (21 und 26).

Die kranialen zwei Drittel der Intumescentia lumbalis sind stärker vascularisiert als das caudale Drittel, das nur eine kurz verlaufende Arterie besitzt. Davon abgesehen besitzt das Kaninchen eine weitgehend ähnliche Blutversorgung des Rückenmarkes wie der Mensch. Auch aus diesem Grunde erschien uns das Kaninchen für Kälteversuche geeignet.

2. Material und Methodik:

Unsere Versuche wurden an 29 Kaninchen durchgeführt. Dabei achteten wir darauf, daß es sich um gesunde Tiere handelte, und ihr Gewicht nicht unter 2 kg lag.

2,1 Die Beschreibung des COOPER-Gerätes:

Als Kältequelle benutzten wir das von COOPER und KELMANN (1960-1962) konstruierte Gerät.

Es besteht aus einem Behälter für ca. 5 ltr. flüssigen Stickstoff, der durch ein etwa 160 cm langes Zuführungskabel mit einer Sonde in Verbindung steht. Die Sonde ist 21 cm lang und auswechselbar. Die Sondendurchmesser betragen 2, 3 und 5 mm, sie sind vollkommen wärmeisoliert und besitzen an ihrer Spitze ein Thermoelement, mit dessen Hilfe die Innentemperaturen der Sonde angezeigt werden.
Der Stickstoff fließt über eine elektronische Regelvorrichtung durch die beschriebene Leitung unter einem Druck von etwa 2 atü zur Sondenspitze, verdampft dort und wird von einer Vakuumpumpe durch zwei besondere Rückleitungen abgesaugt. Am Gerät können durch die N-Verdampfung an der Sondenspitze Temperaturen von 0 bis -196° C erzeugt werden.

2,2 Narkosetechnik:

Die Versuchstiere erhielten zunächst ein kurzwirkendes Barbiturat (Nembutal ^{R}) i.v. injiziert. Eine zusätzliche Ätherinhalation (Masen- oder Tropfnarkose) ermöglichte uns eine bessere Steuerung des Narkosevorganges. Durch diese sogenannte Kombinationsnarkose benötigten wir bis zum Erreichen des Toleranzstadiums eine wesentlich kleinere Dosis des Basis-Narkotikums. Wir stellten die erwünschte Sedierung für die Operation (das Toleranzstadium) fest, indem wir durch Beobachtung der Atmung, der Herzaktion, des Cornealreflexes und der Muskelspannung die Narkosetiefe ständig überprüften (22 und 37).

2,3 Operationsvorbereitung:

Nachdem die Wirkung der Narkose eingetreten war, rasierten wir die Tiere sorgfältig am Rücken. Darauf fixierten wir sie mittels des STÖLTING'schen Haltegerätes. Um das operative Vorgehen zu erleichtern, markierten wir die Spinae dorsales mit einem Farbstoff.

2,4 Operatives Vorgehen:

Nach einem Haut- und Muskelschnitt von etwa 3 - 4 cm im Lumbalbereich legten wir die Dornfortsätze frei.
Zur Blutstillung dienten Marbagelan, Wachs und Wattestreifen. Danach entfernten wir zunächst einen Dornfortsatz, so daß das Rückenmark mit dem Duralsack freilag. Anschließend erweiterten wir das Operationsfeld nach kranial und kaudal, um ein genügend großes Operationsfeld für die Kälteapplikation zu haben. Nach dem Abschluß des Unterkühlungsvorgangs töteten wir die Tiere schmerzlos durch Verabreichung einer größeren Dosis von Narkotikum.

Nach vorsichtiger Durchtrennung der Hinter- und Vorderwurzel entnahmen wir den freigelegten Rückenmarksteil und fixierten ihn mit 4 %igem Formalin.

Bei den Versuchstieren Nr. 27, 28 und 29 markierten wir die Läsionsstellen vor der Kälteapplikation mittels verschiedener Kanülen. Unmittelbar nach der Unterkühlung injizierten wir zur Permeabilitätsprüfung (nach LIEBALDT, 1960) 5 cm^3 einer 10 %igen Evans-blue-Lösung in die Ohrvene der Tiere und photographierten danach alle 30 sec. das Rückenmark.

2,5 Abkühlungsmethode:

Wir stellten an der Skala des COOPER-Gerätes Solltemperaturen von $\pm$ 0^o C bis - 30^o C ein. Dabei war zu berücksichtigen, daß die Sondenaußentemperaturen, also die effektiven Temperaturen, etwas höher lagen als die eingestellten Werte.
Dieser Effekt läßt sich so erklären, daß die Sondenspitze über die Oberfläche des Sondenaußenmantels, der versilbert ist und eine hohe Wärmeleitfähigkeit besitzt, mit der Außenluft in Verbindung steht. Hier kommt es zu einer Wärmeströmung zu der Sondenspitze hin. Diese Wärmeströmung ist besonders bei tiefen Temperaturen erheblich und beträgt etwa 1/3 des Ausgangswertes (9). Beim ersten Einschalten des Gerätes fiel uns eine relativ lange "Anlaufzeit", d.h. die Zeit vom Einschalten des Gerätes bis zum Erreichen der Solltemperaturen, auf. Die Entstehung dieser Anlaufzeit läßt sich wahrscheinlich so erklären, daß das Gerät zunächst eine gewisse Zeit braucht, um den flüssigen Stickstoff durch das Zuführungskabel bis zur Sondenspitze vorzutreiben. Durch mehrmaliges An- und Ausschalten war es jedoch möglich, diese Anlaufzeiten kurz zu halten. Für die Unterkühlung benutzten wir beim Kaninchen Nr. 17 und 19 eine 2 mm-Sonde und bei den Kaninchen Nr. 8, 10, 14 und 16 eine 3 mm-Sonde, bei den Kaninchen Nr. 23-29 eine solche von 5 mm Durchmesser. Nach dem Erreichen der erwünschten Temperatur wurde die Kältesonde frei auf die sehr dünne Kaninchen-Dura aufgesetzt.

Die Unterkühlungsdauer begann mit dem Aufsetzen der bereits auf die erwünschte Solltemperatur unterkühlten Sonde auf die Rückenmark-Dura und endete mit dem zeitlich gestoppten Ausschalten des Gerätes. Die einzelnen Kältegrade, Lokalisationsorte und Unterkühlungsdauer sind in zwei Tabellen zusammengefaßt (siehe S. 17 u. 18).

3. Erläuterung der Versuche:

Wir führten zunächst bei den Kaninchen 1 - 6 Vorversuche durch, um mit den Problemen der Narkose- und Operationstechnik und der Sondenbedienung vertraut zu werden. Es wurden zehn von 15 entnommenen Kaninchenrückenmarksteilen nach dem Anlegen der Querschnitte photographisch dokumentiert.
Anschließend nach der Unterkühlung führten wir bei den Kaninchen Nr. 27, 28 und 29 eine intravitale Farbstoffapplikation durch, um die durch die Kälteläsionen entstandenen Permeabilitätsstörungen makroskopisch sichtbar zu machen. Als Farbstoff diente eine 10 %ige Evans-blue-Lösung, die ähnlich wie Geigy-Blau einen fein dispersen Farbstoff darstellt und im Gegensatz zum Trypanblau keine Kapillarschädigung hervorruft. Aus diesem Grunde ist Evans-blue zur Erfassung feinerer Permeabilitätsänderungen besonders gut geeignet (24).

3.1 Ergebnisse:

Wir beobachteten vermittels Lupenvergrößerung die durch die Kälte induzierten Veränderungen bei den 10 Kaninchenrückenmarksquerschnitten, wie Ödeme, diffuse Haemorrhagien, herdförmige Blutungen und subdurale Hämatome. Als Frühveränderung zeigte sich eine diffuse Schwellung an der Stelle der Kryoläsion (Abb. 1).

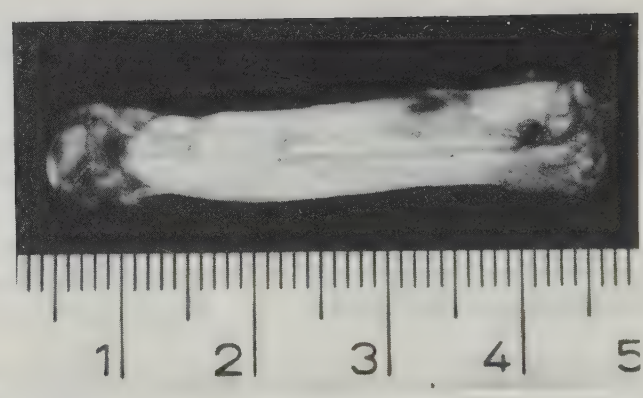

Abb. 1: Diffuse Schwellung im Bereich der Kälteläsion (Kan. Nr. 7) hervorgerufen durch eine Kälteapplikation von $-10^{o}C$ und Unterkühlungsdauer von 60 sec.

Bei einigen Bildern waren makroskopisch blutigunterlaufene Nekrosen erkennbar (z.B. Abb. 2).

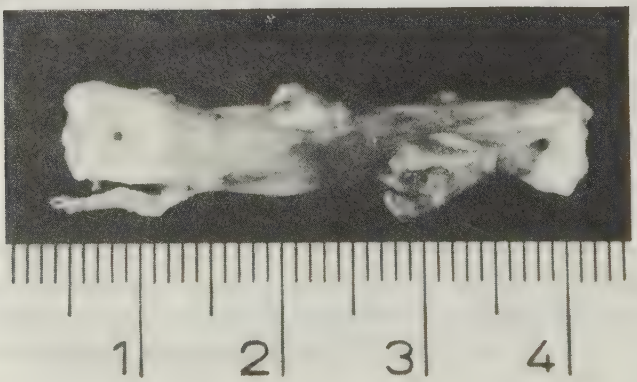

Abb. 2: Blutigunterlaufene Nekrose im Bereich der Kälteapplikation (LW 5/6 links, seitl.) beim Kan. Nr. 17.

Bei den Kaninchen Nr. 10, 12, 16, 17, 21 und 26 stellten wir intramedulläre Blutungen fest (Abb. 8, S. 12), bei den Kaninchen Nr. 12, 19, 23 und 26 fanden sich auch subdurale Hämatome (Abb. 7, S. 11).

3.1.1 Die makroskopischen Veränderungen im Einzelnen:

Kaninchen Nr. 24

Größe (Kopf-Schwanz-Länge):	51 cm
Gewicht:	3,2 kg
Kühlungstemperatur:	+ 0° C
Kühlungsdauer:	90 sec.
Kühlsondenlokalisation:	LW 5/6 dorsal, seitlich.

Wir fanden entsprechend der Stelle der Kryoläsion in den Hintersträngen leichte Ödembildungen und geringe Haemorrhagien, die sich in die Hinterhörner verbreiteten.

Außerdem waren im Bereich der Hinterstränge und auf dem linken Hinterhorn geringe Blutungen zu erkennen (Abb. 3).

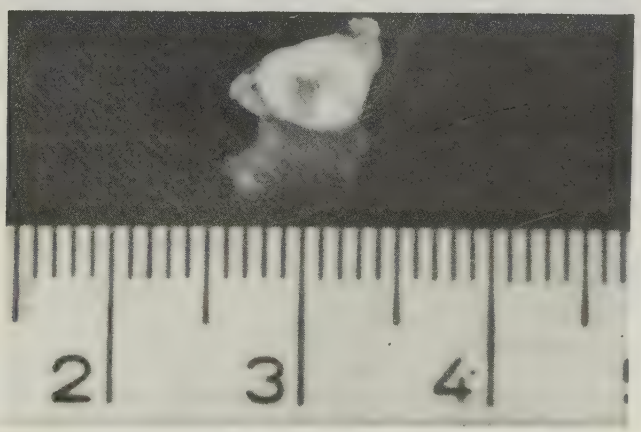

Abb. 3: Auf dem Querschnitt verstärkt hervortretende Schmetterlingsfigur mit einseitiger intensiver grauer Verfärbung.

Kaninchen Nr. 25

Größe:	49 cm
Gewicht:	2,0 kg
Kühlungstemperatur:	-5° C
Kühlungsdauer:	30 sec.
Kühlsondenlokalisation:	LW 6 dorsal

Wir beobachteten hier im Bereich des Hinterstrangsystems eine leichte Ödemnekrose. Seiten- und Vorderstränge zeigten jedoch keine pathologischen Veränderungen. Auf den Hinter-, Seiten- und Vorderhörnern waren ebenfalls keine Veränderungen sichtbar (Abb. 4).

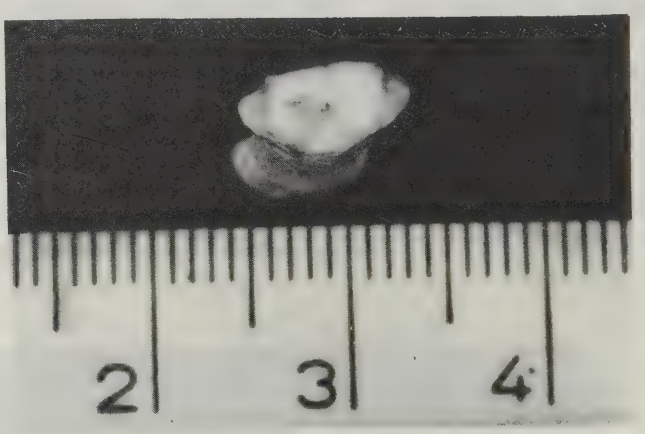

Abb. 4: Auf dem Querschnitt einseitig stärkeres Hervortreten der grauen Substanz, dort umschriebene Haemorrhagien.

Kaninchen Nr. 14

Größe:	54 cm
Gewicht:	4,3 kg
Kühlungstemperatur:	- 5° C
Kühlungsdauer:	120 sec.
Kühlsondenlokalisation:	LW 6 links seitl. dorsal

Wir fanden im Hinterstrangsystem und auf dem Hinter- und Seitenhorn leichte Ödemnekrosen. Die Vorderhörner zeigten keine pathologischen Veränderungen. Außerdem fielen uns leichte

Haemorrhagien im Gebiet der Ödemnekrosen auf. Auf dem linken Seitenhorn war eine ca. 0,5 mm große Blutung erkennbar.

Kaninchen Nr. 10

Größe:	58 cm
Gewicht:	5,0 kg
Kühlungstemperatur:	-15^{o} C
Kühlungsdauer:	60 sec.
Kühlsondenlokalisation:	LW 4 dorsal

Hier fielen uns im Hinterstrangsystem Ödemnekrosen auf, die sich auf die Hinterhörner verbreitet hatten. Diese Ödemnekrosen waren jedoch auf den Seiten- und Vorderhörnern weniger ausgeprägt.
Außer den diffusen Haemorrhagien der Substantia grisea waren kleine herdförmige intramedulläre Blutungen ventral und seitlich von dem Zentralkanal zu erkennen (Abb. 5).

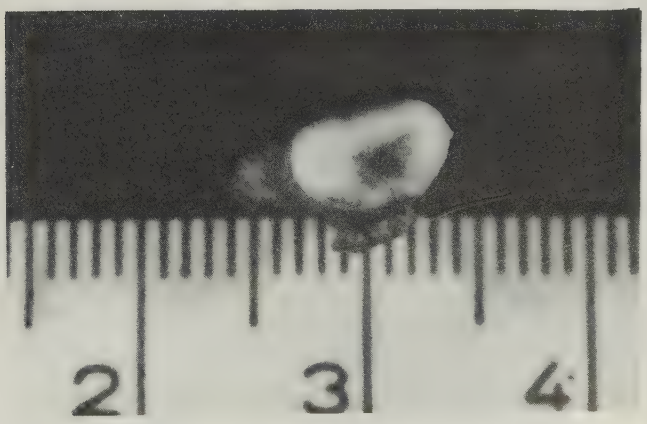

Abb. 5: Auf dem Querschnitt flächenhafte subpiale Blutungen, erhebliche Kreislaufstörungen im Bereich der grauen Substanz, kleine Haemorrhagien um den Zentralkanal.

Kaninchen Nr. 19

Größe:	56 cm
Gewicht:	4,0 kg
Kühlungstemperatur:	-15° C
Kühlungsdauer:	90 sec.
Kühlsondenlokalisation:	LW 6/7 links seitl.

Wir sahen im Hinterstrangsystem und auf den Hinter-, Seiten- und Vorderhörnern Ödemnekrosen. Außer den diffusen Haemorrhagien der grauen Substanz war subdural ein das RM fast völlig umhüllendes Hämatom zu finden.

Kaninchen Nr. 26

Größe:	50 cm
Gewicht:	2,7 kg
Kühlungstemperatur:	-20° C
Kühlungsdauer:	30 sec.
Kühlsondenlokalisation:	LW 4 dorsal

Wir fanden auch hier herdförmige Haemorrhagien in den Hinterhörnern. Die Seiten- und Vorderhörner waren weitgehend unverändert. In der Nähe des Zentralkanals war eine herdförmige Blutung zu erkennen (Abb. 6).

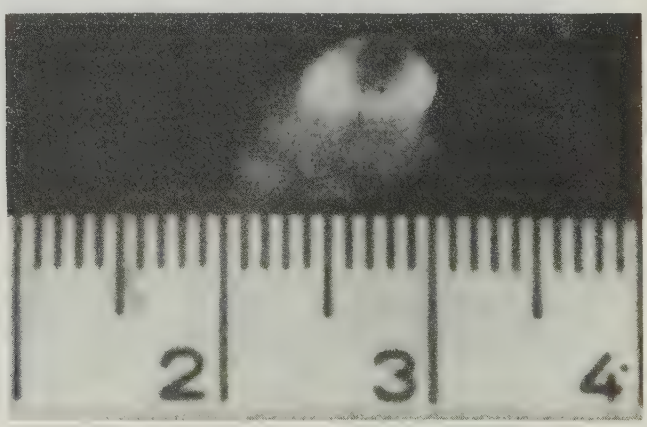

Abb. 6: Keilförmige haemorrhagische Nekrosezone, einseitig betont.

Kaninchen Nr. 17

Größe:	49 cm
Gewicht:	2,8 kg
Kühlungstemperatur:	-20° C
Kühlungsdauer:	180 sec.
Kühlsondenlokalisation:	LW 5/6 links seitl.

Wir sahen - entsprechend der Lokalisation der Kälteläsion - im Hinterstrangsystem und auf dem Hinterhorn eine umschriebene stark ausgebildete Ödemnekrose. Die diffus verteilten Haemorrhagien waren besonders im Bereich des Hinterhorns zu erkennen. Auf dem Vorderhorn fanden wir eine herdförmige Blutung in einem Umfang von 1 mm.

Kaninchen Nr. 23

Größe:	48 cm
Gewicht:	2,4 kg
Kühlungstemperatur:	-20° C
Kühlungsdauer:	180 sec.
Kühlsondenlokalisation:	LW 6/7 dorsal

Hier fielen uns im Hinterstrangsystem ausgedehnte Haemorrhagien auf. Diese Haemorrhagien dehnten sich über den Seitenhorn- auf den Vorderhornbereich aus. Im Vorderhorn links an der Grenze zum Vorderstrang sahen wir eine kleine herdförmige Blutung. Links war ein ca. 2 mm großes subdurales Hämatom zu erkennen (Abb. 7).

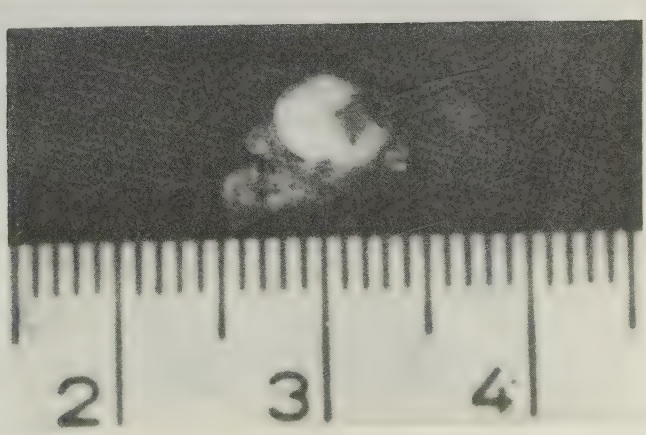

Abb. 7: Massive subpiale Blutung, darunter im angrenzenden Gewebe diffuse haemorrhagische Nekrose-Zone.

Kaninchen Nr. 8

Größe:	56 cm
Gewicht:	4,0 kg
Kühlungstemperatur:	-30° C
Kühlungsdauer:	60 sec.
Kühlsondenlokalisation:	LW 4 dorsal

Im Hinterstrangsystem beobachteten wir starke Ödemnekrosen, die die Hinterhörner erreichten und von dort aus sich über das Seitenhorn auf das Vorderhorn ausdehnten. Auf den Hinterhörnern waren jedoch die Nekrosen am stärksten ausgebildet. Diese Ödemnekrosen waren von diffusen Haemorrhagien begleitet.

Kaninchen Nr. 16

Größe:	46 cm
Gewicht:	3,0 kg
Kühlungstemperatur:	-30° C
Kühlungsdauer:	150 sec.
Kühlsondenlokalisation:	LW 5 dorsal

Wir fanden starke Ödemnekrosen im Hinter- und Vorderseitenstrang. Diese Ödemnekrosen befanden sich ebenfalls in den Hinter-, Seiten- und Vorderhörnern der grauen Substanz. Neben den dorsal gelegenen subpialen Haemorrhagien war eine ausgedehnte intramedulläre Blutung zu sehen, die fast die gesamte Substantia grisea ausfüllte (Abb. 8).

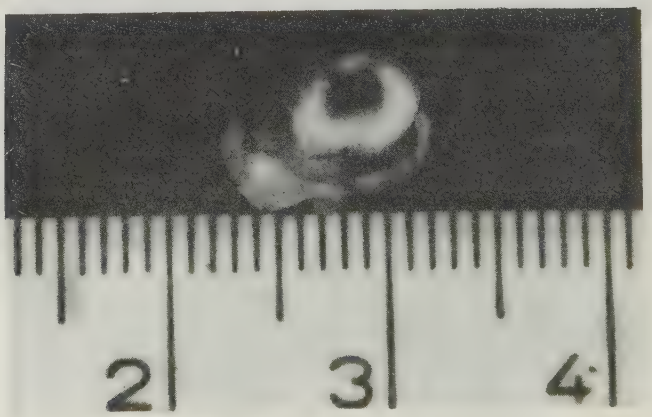

Abb. 8: Auf dem Querschnitt massive Haemorrhagien im Bereich der gesamten grauen Substanz infolge erheblicher Kreislaufstörungen.

Kaninchen Nr. 27

Größe: 52 cm
Gewicht: 3,0 kg
Raumtemperatur unmittelbar am Op-Tisch: 35° C

1. Läsion:
Kühlungstemperatur: -15° C
Kühlungsdauer: 30 sec.
Kühlsondenlokalisation: LW 7 dorsal

2. Läsion:
Kühlungstemperatur: -15° C
Kühlungsdauer: 60 sec.
Kühlsondenlokalisation: LW 6 dorsal

Die Läsionsstellen waren bereits vor der Unterkühlung mittels verschiedener Kanülen markiert. Wir verabreichten dem Versuchstier 10 sec. nach der 2. Läsion 5 cm^3 einer 10 %igen Evans-blue-Lösung in die Ohrvene und photographierten das Rückenmark alle 30 sec. Wir sahen auf dem Farb-Dia Nr. 30 (Film Nr. 1) das freigelegte Rückenmark vor der Kryoläsion. Das Rückenmark und seine Gefäße zeigten zu diesem Zeitpunkt noch keinerlei Veränderungen. Wir fanden ca. 60 sec. nach der Farbstoffinjektion (Farb-Dia Nr. 31, Film Nr. 1) deutliche Blauverfärbung des Rückenmarkgewebes im Bereich der ersten zwei Läsionen, und zwar entsprechend den zuvor mit Kanülen markierten Kälteapplikationsstellen. Auf den Farb-Dias Nr. 7 und 8 sahen wir an den unterkühlten RM-Stellen neben einigen blau gefärbten kleinen Gefäßen und Kapillaren im Bereich der ersten Kälteapplikationsstelle einen ca. 2 mm großen Läsionsherd, der eine homogene intensive Blaufärbung aufwies.
Diese zwei blaugefärbten Zonen besaßen einen ziemlich gleichgroßen Umfang von etwa 5 mm Durchmesser - entsprechend dem Sondendurchmesser - und waren durch ein ca. 3 mm großes, normal gefärbtes RM-Stück voneinander getrennt (Farb-Dias Nr. 7 und 8; Abb. 12).

Kaninchen Nr. 28

Größe: 40 cm
Gewicht: 3,2 kg
Raumtemperatur unmittelbar am Op-Tisch: 30° C

3. Läsion:
Kühlungstemperatur: -15° C
Kühlungsdauer: 120 sec.
Kühlsondenlokalisation: S 1 dorsal.

Das Farb-Dia Nr. 20 (ca. 60 sec. nach der Farbstoffinjektion) zeigte im Vergleich zum Farb-Dia Nr. 19 (Film Nr. II) eine ausgedehnte Rotverfärbung des Rückenmarks (arterielle Kreislaufstörung?) im Bereich der Läsion. Hier beobachteten wir außer einigen blau gefärbten durchschimmernden kleinen Gefäßen, die in ein Dorsalgefäß mündeten, einen seitlich gelegenen diffusen, homogen leicht blau verfärbten Herd. Die Farb-Dias Nr. 21 - 23 (Film Nr. 2) lassen eine starke, sich mit dem Blutstrom verbreitende Blauverfärbung des Dorsalgefäßes erkennen.

Kaninchen Nr. 29

Größe:	45 cm
Gewicht:	3,4 kg
Raumtemperatur unmittelbar am Op-Tisch:	28° C
4. Läsion:	
Kühlungstemperatur:	-15° C
Kühlungsdauer:	150 sec.
Kühlsondenlokalisation:	LW 7 dorsal

Auf dem Farb-Dia Nr. 1 (Film Nr. 3) dokumentierten wir das freigelegten Rückenmark vor der Kryoläsion und Farbstoffinjektion. Ab Farb-Dia-Dokumentation Nr. 6 stellten wir nach 60 sec. eine deutliche Blaufärbung der Gefäße fest. Im Bereich von S 1 war eine ca. 4 mm im Durchmesser große, unscharf begrenzte Rotfärbung der Rückenmarksoberfläche sichtbar (subdurales Hämatom?). Die Farb-Dias-Dokumentationen Nr. 13, 14 und 15 (Nahaufnahmen) zeigten im Bereich der lädierten Stelle (LW 7 dorsal) zwar intensiv blau dargestellte kleine Gefäße in einer Ausdehnung von etwa 10 mm. Kranial und kaudal von der Läsionsstelle war trotz der deutlichen Blaufärbung der Gefäße keine Anfärbung der kleineren Gefäße sichtbar (Inhalt gefroren?). Auf den postmortalen Aufnahmen (Farb-Dia Nr. 37) fällt neben den blassen großen Gefäßen eine noch persistierende Blaufärbung der kleineren Gefäße und eine diffuse blaue Gewebsverfärbung im Bereich der Läsionsstelle auf.

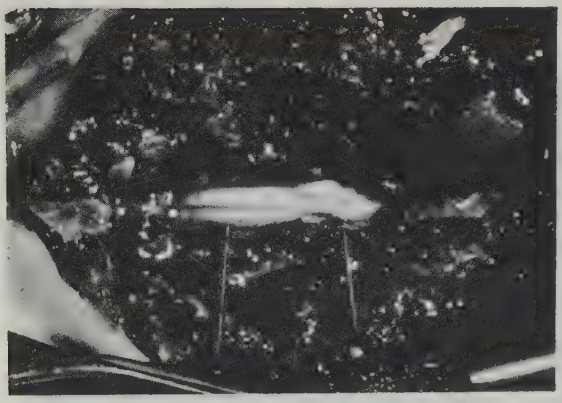

Abb. 9 (Kan. Nr. 28): Schwarzweiß-Aufnahme des Farb-Dia Nr. 19 (Film-Nr. 2). Das Rückenmarkgewebe zeigt keine Blaufärbung (vergl. Abb. Nr. 10)

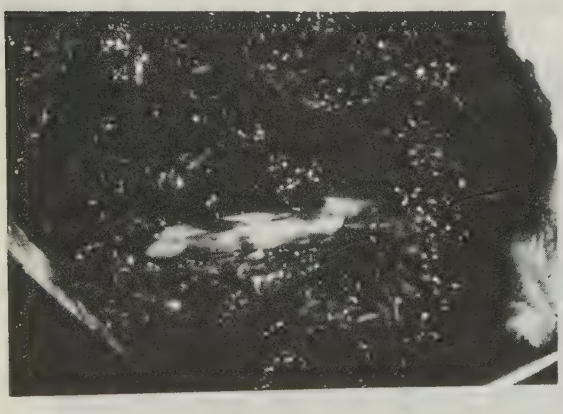

Abb. 10 (Kan. Nr. 27): Schwarzweiß-Aufnahme des Farb-Dia Nr. 9 (Film Nr. 2). Die blau gefärbten Läsionsstellen sind 540 sec. nach der Farbstoffinjektion deutlich zu erkennen.

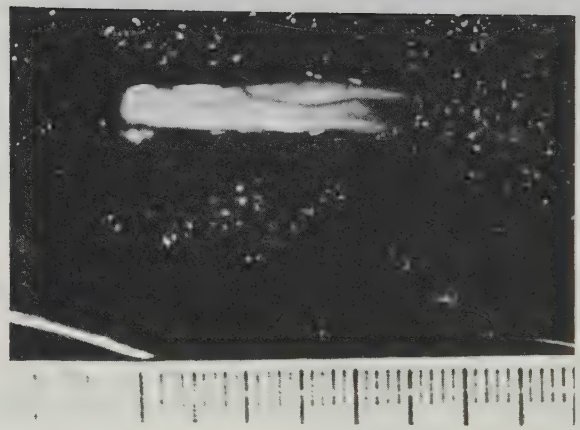

Abb. 11 (Kan. Nr. 29): Schwarzweiß-Aufnahme des Farb-Dia Nr. 3 (Film-Nr. 3). 30 sec. nach der Kryoläsion, vor der Farbstoffinjektion.

Abb. 12 (Kan. Nr. 27): Schwarzweiß-Aufnahme des Farb-Dia Nr. 8 (Film-Nr. 2). Herdförmige, z.T. confluierende Blauverfärbung des RM-Gewebes an der Stelle der beiden Kryoläsionen.

3.1.2 Tabellarische Übersicht der Ergebnisse:

Kan. Nr.	Größe in cm	Gewicht in kg	Kühltemp. i. °C	Kühldauer i.sec.	Kühlsondenlokalisation	Weiße Substanz			Graue Substanz		
						Hinterstrang	Seitenstrang	Vorderstrang	Hinterhorn	Seitenhorn	Vorderhorn
24	51	3,2	± 0	90	LW 5/6 d.	+	Ø	Ø	+	Ø	Ø
25	49	2,0	- 5	30	LW 6 dorsal	+	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
14	54	4,3	- 5	120	LW 6 li.seitl.	+	+++	+	+	+++	+
10	58	5,0	-15	60	LW 4 d.	++	+	+	++	+	+
19	56	4,0	-15	90	LW 6/7 li. seitl.	++	+	+	++	++	+
26	50	2,7	-20	30	LW 4 d.	+	+	Ø	+	Ø	Ø
17	49	2,8	-20	180	LW 5/6 li. seitl.	+++	++	++	+++	++	++
23	48	2,4	-20	180	LW 6/7 d.	+++	++	+	++	+	+
8	56	3,9	-30	60	LW 4 d.	++	+	+	++	+	+
16	46	3,0	-30	150	LW 5 d.	+++	+++	+++	+++	+++	+++

Tabelle 1: Makroskopische Veränderungen des Kaninchenrückenmarkes nach Kälteapplikationen.

Zeichenerklärung:

starke Veränderungen: +++
mäßige Veränderungen: ++
leichte Veränderungen: +
makroskopisch nicht erkennbare Veränderungen: Ø

Sondendurchmesser:

Bei dem Kan.Nr. 17 u. 19: 2 mm
Bei dem Kan.Nr. 8, 10, 14 u. 16: 3 mm
Bei den Kan.Nr. 23 - 29: 5 mm

Kan.Nr.	Läsions-Nr.	Kühltemp. in °C	Kühldauer in sec.	Kühlsonden-lokalis.	Farbstoff-intensität
27	1	-15	30	LW 7	+++
27	2	-15	60	LW 6	++(+)
28	3	-15	120	S 1	+++
29	4	-15	150	LW 7	+++

Tabelle 2: Farbstoffintensität im Bereich der Läsionsstellen.

Zeichenerklärung:

starke Blauverfärbung: +++
mäßige Blauverfärbung: ++
leichte Blauverfärbung: +
keine Blauverfärbung: ø

4. Diskussion:

Auf die Einwirkung tiefer Temperaturen reagiert das Gewebe zunächst mit einer reflektorischen Vasokonstriktion (5). Der Inhalt kleinerer Gefäße vereist. Die resultierenden Durchblutungsstörungen bewirken eine akute Hypoxämie. Die primäre Abscheidung kristallinen Wassers führt andererseits zur Entstehung toxischer Elektrolytkonzentrationen in den Zellen. Als drittes schädigendes Agens wirken die Zellrupturen durch Kristallbildung (2). Diese drei Prozesse sind miteinander gekoppelt und wirken zusammen. Beim Abtauvorgang der Kältesonde trat eine reaktive Hyperämie in der unterkühlten Zone ein.

Die durch die Kryoläsion reflektorisch kontrahierten Gefäße dilatieren sich nun extrem und gleichen damit offenbar die entstandene Hypoxämie wieder aus (9). Die durch Kälteanwendung induzierten Schäden sind jedoch neben der Tiefe der Temperatur und der Einwirkungsdauer der Kälte auch abhängig von der Gewebsdurchblutung, denn bei der Unterkühlung wirkt der unterkühlten Sondenspitze der Wärmewiderstand des lebenden Gewebes entgegen. Die Größe dieses Wärmewiderstandes ist von der antransportierten Wärmemenge abhängig. Ein Teil dieser Wärme wird durch Wärmeleitung auf Grund der Wärmeleitfähigkeit des Gewebes, ein größerer Teil durch Mitnahme durch das Blut, also konvektiv, transportiert. Eine Herabsetzung der Durchblutung bewirkt eine starke Einschränkung der Wärmeanlieferung und somit eine wesentliche Begünstigung des Vereisungsprozesses. Dieser Tatbestand wurde durch Anwendung verschiedener kreislaufwirksamer Mittel und Einsetzen verschiedener Ligaturen experimentell bewiesen (11). Die nach einer Kryoläsion des Gehirnes entstandene fokale Hirnschwellung begünstigt die Bildung von Haemorrhagien. Diese fokale Schwellung wird von einem perifokalen Ödemmantel ringförmig umhüllt (3).

Durch vielfache Untersuchungen wurde festgestellt, daß für die Entstehung eines Ödems unter anderem eine Veränderung der Kapillarpermeabilität von Bedeutung ist (1, 2, 3, 4, 16, 17, 20, 29, 32 und 40).
Die Kapillarwand ist normalerweise kaum durchgängig für Serum-Eiweiß, wohl aber für Wasser, Salze und Gase. Infolge einer Schädigung, z.B. durch Gifte, kann nun diese semipermeable Membran durchlässiger werden: Man spricht von Permeabilitätssteigerung. Aus den erweiterten und geschädigten Gefäßen treten nunmehr Serum-Eiweiß und Flüssigkeit in größerer Menge durch die Kapillarwand und sammeln sich in den Gewebsspalten an. Solche Ödeme können einen verschieden großen Eiweißgehalt haben und werden als toxische Ödeme bezeichnet (16).

4.1 Besprechung der eigenen Ergebnisse:

Die reaktive Hyperämie spielte offenbar auch bei unseren Versuchen eine Rolle und war unter anderem eine Ursache für die Entstehung der Haemorrhagien. Am Rückenmark kommen diese Haemorrhagien teils herdförmig, teils konfluierend zusammen mit den Ödembildungen vor. Bei der Bildung der Haemorrhagien wandern die Erythrozyten aus den Kapillaren und Gefäßen ins Interstitium und bilden dort die pericapillären und perivasculären Blutungen. Die Permeabilitätserhöhung der Gefäßwände ermöglicht eine Durchwanderung des Serum-Eiweißes ins Intertitium, was wie schon oben erwähnt eine Ödembildung zur Folge hat. Durch die intravitale Farbstoffinjektion eines Bluthirnschranken-Indikators war es uns möglich, bei den durch die Kälte lädierten Gefäß- und Kapillarwänden die Wanderung des Farbstoffes und somit auch den Eiweiß-Durchtritt ins Gewebe, d.h. die Ödementstehung, makroskopisch zu beobachten. Die subduralen Hämatome, die uns bei einigen Querschnittsbildern (z.B. Abb. 7) begegneten, kamen durch die erhöhte Vulnerabilität feiner Dura-Gefäße

infolge starker Kälteläsionen zustande. Bei einer Kältedosierung von ± 0 bis -30° C und einer Unterkühlungsdauer von 30 sec. bis 180 sec. waren entsprechend den Läsionsstellen zunächst das Hinterstrangsystem und die Hinterhörner lädiert. Die pathologischen Veränderungen nahmen bei konstanter Kühlungstemperatur in erster Linie mit der Verlängerung der Unterkühlungsdauer zu, dehnten sich auf die Hinterhörner aus und von dort über die Seiten- auf die Vorderhörner (Tabelle 1). Beim Kaninchen Nr. 24, bei dem wir keine Kälteapplikation durchführten, stellten wir fest, daß durch mechanische Beanspruchung - hervorgerufen durch das Aufsetzen der Kältesonde auf die Dura - nur andeutungsweise leichte Veränderungen auf den Hintersträngen und an den Hinterhörnern zu erkennen waren (Tabelle 1). Bei einer konstanten Kühlungstemperatur von -15° C variierten wir die Unterkühlungsdauer von 30 sec. bis 150 sec. (Kan. Nr. 27, 28 und 29). Wir beobachteten bei einer Unterkühlungsdauer von 30 sec. (Kan. Nr. 27) bereits 60 sec. nach der Farbstoffinjektion eine herdförmige, z.T. konfluierende Blauverfärbung des RM-Gewebes im Bereich der Läsion. Diese Blauverfärbung zeigte jedoch bei konstanter Kühlungstemperatur und Verlängerung der Unterkühlungsdauer keine Änderung der Farbstoffintensität (Tabelle 2). Wir kamen zu dem Ergebnis, daß bei konstanter Kühlungstemperatur von -15° C eine Verlängerung der Kühlungsdauer ab 30 sec. keine verstärkende Wirkung mehr auf die Kapillarwandpermeabilität hervorruft (Abb. 10 und 12).

5. Zusammenfassung:

1. In der vorliegenden Arbeit wurden von 29 Versuchstieren die morphologischen Befunde an 10 Kaninchenrückenmarken nach Kälteapplikationen von ± 0° C bis -30° C und Unterkühlungsdauer von 30 sec. bis 180 sec. photographisch dokumentiert. Wir verglichen die durch Kälte induzierten Rückenmarksschäden bei konstanter Temperatur und unterschiedlicher Kühlungsdauer und kamen zu dem Ergebnis, daß bei einer konstanten Kühlungstemperatur eine direkte Proportionalität zwischen der Unterkühlungsdauer und der Intensität der entstandenen Veränderungen besteht.

Diese pathologischen Veränderungen, wie Ödeme, diffuse Haemorrhagien, herdförmige Blutungen, gingen entsprechend den Kälteapplikationsstellen dorsal vom Hinterstrangsystem aus und dehnten sich bei konstanter Kühlungstemperatur mit Verlängerung der Kälteeinwirkungsdauer auf die Hinterhörner aus und von dort breiteten sie sich - erst ab 30 sec. Unterkühlungsdauer - über die Seiten- auf die Vorderhörner aus (Tabelle 1).

2. Bei den letzten vier Versuchen (Kan. Nr. 27, 28 und 29) führten wir eine intravitale Evans-blue-Injektion (Bluthirnschrankenindikator) durch. Es gelang uns dabei, den Diffusionsvorgang aus den capillären Raum ins Interstitium zu verfolgen. Die durch Kälteeinwirkung entstandene Permeabilitätserhöhung der Kapillarwände trat bei dieser Versuchsreihe durch eine intensive Blauverfärbung des Rückenmarkgewebes in Erscheinung. Bei konstanter Kühltemperatur von -15° C und variabler Kühldauer von 30 - 150 sec. stellten wir bei allen vier Versuchen etwa 60 sec. nach der Farbstoffinjektion eine volle Permeabilitätserhöhung der Kapillarwände fest. Eine Verlängerung der Kühldauer ab 30 sec. hatte keine verstärkende Wirkung mehr auf die Permeabilität der Gefäßwände (Tabelle 2).

6. Literaturverzeichnis:

1. BAKAY, L. and I.U. HAQUE: Morphological and chemical studies in cerebral edema. I. Cold induced edema. J.Neuropath.Exper.Neurol. 23, 393-418 (1964)

2. BALTHASAR, K.: Gezielte Kälteschäden in der Großhirnrinde der Katze. Dtsch.Z.Nervenheilk. 176, 173-199 (1957)

3. CLASEN, R.A., S. PANDOLFI, J. RUSSELL, D. STUART, G.M. HASS: Hypothermia and Hypotension in experim. cerebral Edema. Arch.Neurol. (Chicago) 19, 472-486 (1963)

4. COE, J., A.K. OMMAYA: Evaluation of fokal lesion of the central nervous system produced by extreme cold. J.Neurosurg. 21, 433-444 (1964)

5. COE, J., S.D. ROCKOFF, A.K. OMMAYA: The effects of extrem cold on major extracranial arteries and vens. Acta Neurochirurg. (Wien) 12, 778-790 (1965)

6. DAVID, E., I. MARX, H. DAVID: Zur Feinstruktur des experimentell erzeugten subakuten und chronischen Hirnödems. Acta Neuropath. (Berlin) 9, 217-232 (1967)

7. GERLACH, J.: Der heutige Stand der Lehre von der Reichardt'schen Hirnschwellung. Der Nervenarzt 22, 212-219 (1951)

8. GERLACH, J., H. SPULER: Möglichkeiten einer Kryoneurochirurgie Beiträge zur Neurochirurgie, H. 15, (Leipzig) 1951

9. GERLACH, J., D. MEINHARDT, G. PESCHEL, H. SPULER, K. STUCKE: Grundlagen der operativen Anwendung tiefer Temperaturen in der klinischen Medizin. I. Mitteilung: Abkühlung und Eisbildung durch Kältesonden in wäßrigen Lösungen. Zschr.f.d.ges.exper.Med. 140, 230-247 (1966)

10. GERLACH, J., G. PESCHEL, F. SCHUBERT, H. SPULER, K. STUCKE: Grundlagen der operativen Anwendung tiefer Temperaturen in der klinischen Medizin. II. Mitteilung: Das Verhalten von Gewebe in vitro bei lokalisierter Abkühlung und Vereisung. Zschr.f.d.ges.exper.Med. 140, 248-255 (1966)

11. GERLACH, J., K. HANSEN, D. SEGMILLER, H. SPULER: Grundlagen der operativen Anwendung tiefer Temperaturen in der klinischen Medizin. III. Mitteilung: Der Einfluß von Durchblutungsänderungen auf den Kälteeffekt im Tierexperiment. Zschr.f.d.ges.exper.Med. 144, 46-53 (1967)

12. GERLACH, J., D. SEGMILLER: Form und Größe des Vereisungskörpers bei Kälteanwendung am lebenden Kaninchenhirn unter normalen und pathologischen Durchblutungsbedingungen in Abhängigkeit von Zeit und Temperatur. Würzburg 1967

13. GERLACH, J., K. HANSEN: Die Abhängigkeit der Abkühlung des lebenden Kaninchens von Blutdruck. Würzburg 1967

14. GERLACH, J., D. LORENZ: Die Wirkung von Xantinol-Nicotinat auf einen Vereisungsherd im Kaninchengehirn. Würzburg 1968

15. GOTUSSO, C.H.: Cryochirurgie cérébrale. Zentralbl.f.d.ges.Neurol.u.Psychiatr. 192, 495 (1968)

16. HAMPERL, H.: Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie. 28. Aufl., Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1968.

17. HOFF, H., K. JELLINGER: Das Hirnödem. Wien.Z.Nervenheilkunde 19, 305-341 (1962)

18. HOFF, H., K. JELLINGER: Brain edema as a neurological Problem I. In"Brain Edema", Springer-Verlag Wien-New York, 3-20 (1967)

19. KATZMANN u.Mitarb.: zit. nach HOFF, H. (18)

20. KLATZO, I., H. WISNIEWSKI, O. STEINWALL, E. STREICHER: Dynamics of cold injury edema. In"Brain Edema", Springer-Verlag Wien-New York, 554-563 (1967)

21. KRAUSE, W.: Die Anatomie des Kaninchens in topographischer und operativer Rücksicht. 2.Aufl. Wilh.Engelmann (Leipzig 1884) 103-111; 284-323

22. KUSCHINSKY, G., H. LÜLLMANN: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie. 4. Aufl. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart (1970)

23. LEYDHECKER, W.: Augenheilkunde. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1968)

24. LIEBALDT, G.: Permeabilitätsverhalten bei Reserpin- und Orphenadrine-Anwendung. Med.Welt 36, 1876-1883 (1960)

25. MARBURG, O.: Die traumatischen Erkrankungen des Gehirnes und Rückenmarks. Im "Handbuch der Neurologie", Bd. 11: "Spezielle Neurologie III" (1936) Herausgeber: Bunke O. u. Foerster 132-133

26. MÔSCY, J.: Das Rückenmark, das verlängerte Mark und die Brücke des Kaninchens. Tierarzt (Budapest 1922) 3-7

27. PALLESKE, H., H.-D. HERRMANN, F. LOEW: Durchblutung und Stoffwechsel im experimentellen Hirnödem. Acta Neurochirurg. 16, 162-163 (1967)

28. RAHN, J.: Über die allgemeinen Folgen einer örtlichen Kälteeinwirkung auf die Großhirnrinde des Kaninchens. Arch.Psychiatr. 194, 583-596 (1955/56)

29. RAIMONDI, A.J., J.P. EVANS, S. MULLAN: Studies of cerebral edema. III. Alterations in the white matter. Acta Neuropath. 2 (Berlin 1962) 177-197

30. REIN u. SCHNEIDER: zit. nach Schröder und Wechsler (32)

31. SCHOLZ: zit. nach HOFF,H. und Jellinger, K.(17)

32. SCHRÖDER, J.M., W. WECHSLER: Ödem und Nekrose in der grauen und weißen Substanz beim experimentellen Hirntrauma. Acta Neuropath.82-111(1965)

33. SCHWEISHEIMER, W.: Kryochirurgie und Kryobiologie in den USA, Bericht aus dem Ausland. Münch.Med.Wchschr. 111, 137-162 (1968)

34. SPATZ, H.: Ein Beitrag zur Kenntnis der Rückenmarksseele. Z.ges.Neurol.u.Psychiat. 19, 220 (1919)

35. SPATZ, H.: Über besondere Reaktionsweise des unreifen Zentralnervengewebes. Z.ges.Neurol.u.Psychiat. 53, 363-394 (1920)

36. STUCKE, K.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Kryochirurgie der Leber. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1966)

37. WESTHUES, M., R. FRITSCH: Die Narkose der Tiere, Bd. II

38. WULLSTEIN, H., J. GERLACH, H. SPULER, S. ZEHM: Hals-Nasen-Ohren-ärztliche Erfahrungen mit der operativen Kälteanwendung. Dtsch.Med.Wschr. 22, 1016-1019 (1966)

39. ZÜLCH, K.J.: Mangeldurchblutungen an der Grenzzone zweier Gefäßgebiete als Ursache bisher ungeklärter Rückenmarksschädigung. Dtsch.Z.f.Nervenheilk. 172, 81-101 (1954)

40. ZÜLCH, K.J.: Hirnschwellung und Hirnödem. Dtsch.Z.f.Nervenheilk. 170, 179-208 (1953)

Herrn Professor Dr. med. J. G e r l a c h danke ich herzlich für die Überlassung des Themas, für seine wertvollen Ratschläge sowie für die Übernahme des Referates.

Mein aufrichtiger Dank gilt ferner Herrn Privatdozent Dr. med. G. L i e b a l d t für seine freundliche Hilfsbereitschaft.

Lebenslauf

12. 9. 1941	geboren in Täbris/Iran als drittes Kind des Versicherungsbeamten Behruz Pur-Iranchahr und seiner Frau Mehlihe Pur-Iranchahr, geb. Täbrisi.
1948 - 1954	Besuch der Volksschule in Täbris.
1954 - 1960	Besuch der Oberschule und Abschluß in Täbris.
1960 - 1962	Teilnahme an einem deutschen Sprachkurs in Teheran.
16. 8. 1962	Ankunft in Deutschland.
Okt.62 - Sept.63	Besuch des Studienkollegs für ausländische Studenten in Frankfurt am Main.
W.S. 63/64	Beginn des Medizinstudiums in Würzburg.
29.10.1965	Ablegung des Vorphysikum.
22. 4.1968	Ablegung des Physikum.
W.S. 70/71	Abschluß des Medizinstudiums an der Universität Würzburg mit dem Medizinischen Staatsexamen.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

K. Pür-Iranchahr

Schnelldruck-Böhler, 87 Würzburg, Seilerstr. 10